

OXICODONA NO TRATAMENTO PALIATIVO ONCOLÓGICO: SEGURANÇA E EFICÁCIA

Data de aceite: 02/01/2024

Pedro Henrique Leonel Ferreira

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0004-8533-9202>

Yasmim Gonçalves Lins de Oliveira

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0005-0755-7631>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0000-0001-9294-9448>

RESUMO: Objetivo: comparar o uso da oxycodona em paciente com câncer sob cuidados paliativos em relação a outros opioides. Método: Essa é uma revisão integrativa realizada a partir de ensaios clínicos randomizados (ECR's). Foram utilizados a PubMed, BVS e Scielo como base de dados, até novembro de 2023. Os pesquisadores encontraram artigos elegíveis, os mesmos foram submetidos a análise de qualidade e risco de viés, e os achados foram extraídos. Resultados: Em 1 ECR's a concentração sérica PM de oxycodona em pacientes oncológicos foi menor que em pacientes com intoxicação fatal por oxycodona. 4 estudos buscaram comparar o perfil farmacológico entra

oxycodona e morfina. Sendo que em um deles a oxycodona comparada a morfina não foi superior para pacientes com polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) rs4680-GG na catecol-O-metiltransferase (COMT); os demais artigos não acharam estatisticamente significativa a incidência de efeitos adversos em os 2 farmacos analisados. 1 Estudo comparou as vantagens da sinergia da oxycodona com paracetamol na dor irruptiva oncológica que se mostrou eficaz e segura de forma isolada ou em associação com outros opioides. 2 estudos se proporam a investigar eficácia e segurança entre oxycodona e fentanil e buprenorfina, em ambos a oxycodona conseguiu melhores resultados em relação a dose e descontinuação do tratamento em relação aos outros 2 fármacos. Conclusão: A oxycodona é um analgésico eficaz para pacientes em cuidados paliativos tratando dores do câncer, entretanto, mais estudos devem ser realizados.

PALAVRAS-CHAVE: Oxycodona; Cuidados Paliativos; Segurança; Dor do Câncer;

OXYCODONE IN PALLIATIVE ONCOLOGICAL TREATMENT: SAFETY AND EFFICACY

ABSTRACT: Objective: To compare the use of oxycodone in cancer patients under palliative care with other opioids. Method: This is an integrative review based on randomized clinical trials (RCTs). PubMed, VHL and Scielo were used as databases until November 2023. The researchers found eligible articles, submitted them to quality and risk of bias analysis, and extracted the findings. Results: In 1 RCT, the PM serum concentration of oxycodone in cancer patients was lower than in patients with fatal oxycodone intoxication. 4 studies compared the pharmacological profile between oxycodone and morphine. In one of them, oxycodone was not superior to morphine in patients with single nucleotide polymorphisms (SNP) rs4680-GG in catechol-O-methyltransferase (COMT); the other articles did not find a statistically significant incidence of adverse effects in the two drugs analyzed. 1 study compared the advantages of synergizing oxycodone with paracetamol in breakthrough cancer pain, which proved to be effective and safe on its own or in combination with other opioids. 2 studies investigated the efficacy and safety of oxycodone with fentanyl and buprenorphine, in both of which oxycodone achieved better results in terms of dose and treatment discontinuation than the other 2 drugs. Conclusion: Oxycodone is an effective analgesic for palliative care patients dealing with cancer pain, however, further studies should be carried out.

KEYWORDS: Oxycodone, Palliative Care; Safety; Cancer Pain;

1 | INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) descreve o câncer como um termo guarda-chuva para um compilado de mais de 100 doenças, tendo em comum o fato da aceleração na multiplicação de células, com a capacidade de invadir outros tecidos e/ou órgãos (BRASIL, 2022). As pesquisas do INCA em epidemiologia nos mostram que a incidência de casos de câncer no Brasil entre 2023 à 2025 será cerca de 704 mil casos. Reforçando assim, o problema de saúde notório causado por neoplasias (BRASIL, 2023).

A dor em pacientes oncológicos podem ser originadas por tumores sólidos ou em decorrência de fatores externos. Estima-se que 50% das pessoas que possuem neoplasias sentirão dor durante seu tratamento, podendo chegar a 90% em casos mais graves dessas doenças, contudo segundo a OMS é possível controlar as dores em 9 a cada 10 pacientes oncológico (MICELI, 2002).

A *International Association for the Study of Pain* nos traz a definição de dor como: Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano. A dor pode ser dividida em 2 grupos, sendo aguda ou crônica. A dor aguda é aquela que dura dias ou poucos meses, alerta ao organismo que há uma alteração e que acaba concomitante com a cicatrização dos tecidos, a persistência da dor mesmo após a cicatrização do tecido leva a mesma a cronicidade, considerada nesses casos como uma doença em si (TADEU e ANNES, 2013).

A OMS em meados do século XX criou um fluxograma em formato de escada para o

controle da dor oncológica embasada na intensidade da dor relatada pelo paciente. Sendo o primeiro degrau para dores leves; segundo degrau dores moderadas; terceiro degrau dores severas, tendo como indicação farmacoterapêutica o uso de opioides fortes como a oxicodeona, morfina e fentanil (BICCA et al. 2012).

Fatores como a faixa etária dos pacientes, sexo, comprometimento renal e hepático, bem como a genética exercem papéis inevitáveis sobre os fármacos opioides e conseqüentemente sobre os resultados da analgesia do paciente. Essa classe de medicamentos traz como principais efeitos adversos a náusea, vômitos, déficit cognitivo, sedação e constipação. (DIAS, et al. 2020)

A oxicodeona é uma substância semissintética derivada do alcaloide do ópio, tendo efeitos analgésicos, sedativos e ansiolítico. Considerada um opioide forte, possui seu perfil de dependência e abuso semelhantes aos outros fármacos dessa classe, o que pode levar a quadros de overdose, principalmente se o usuário porta histórico de transtornos de dependências (SANZ, 2023).

Diante dos fatos mensurados, o presente estudo se propõe a analisar o uso da oxicodeona no tratamento paliativo de dores em pacientes oncológico em comparação a outros opioides.

2 | METODOLOGIA

Este artigo apresentou-se como revisão integrativa da literatura, baseando sua escrita no fluxograma PRISMA de 2009 (GALVÃO, PANSANI e HARRAD).

Foram elegíveis artigos de relevância nível 2 de acordo com Souza (2010) - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental -, que avaliaram a segurança/dependência da oxicodeona em pacientes oncológicos com dor crônica, em comparação a outros opioides de acordo com o método PICO, no qual P = pacientes oncológicos com dor crônica [população]; I = uso de oxicodeona [intervenção]; C = em comparativa a outros opioides [controle]; O = abandono do tratamento ou dependência [desfecho].

Foram elegíveis artigos de relevância nível 2 de acordo com Souza (2010) - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental -, que avaliaram a segurança/dependência da oxicodeona em pacientes oncológicos com dor crônica, em comparação a outros opioides. Sendo dispensados artigos realizados em animais, repetidos nas bases de dados, que não abordaram pacientes oncológicos e/ou pacientes pediátricos. Como também foram dispensados artigos teses e dissertações.

Realizamos buscas nas plataformas de dados da Informação Científica e Técnica em Saúde da América Latina e Caribe (LILACS), Medline, PubMed e Scielo. Não houveram restrições de idiomas e foram considerados apenas os estudos publicados nos últimos 10 anos. A esperteza para a busca de dados foi desenvolvida para pesquisar via Biblioteca

Virtual de Saúde (BVS) e modificada para outras bases quando necessário. Foram utilizados os descritores em saúde sinalizados em Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Os descritores utilizados incluídos foram “Oxicodona/Oxicodone”, “Neoplasia/ Neoplasms”, “Toxicology / Toxicología / Toxicologia”, “Cuidados paliativos/ Palliative cares”. Os detalhes da busca já e encontram disponibilizados através do fluxograma PRISMA de 2009, e expostos como figura.

Para essa revisão os artigos foram encontrados e lidos por 2 pesquisadores de forma independente. Em casos de divergência acerca da inclusão de um artigo, estas já se encontram resolvidas por meio de debate entre os autores juntamente com o aconselhamento do professor orientador.

Os dois pesquisadores extraíram os dados dos artigos que consideraram importantes de forma independente, os dados foram depositados em uma planilha padronizada que conteve dados como: tipo de estudo, intervenções, população estudada e desfecho. A seleção dos dados extraídos foi feita de acordo com a necessidade do texto, evitando redundâncias.

Os autores de forma independente analisaram os riscos de os artigos conterem viés, e em casos de divergências as mesmas serão superadas pelo consenso ou discussão com o preceptor.

Para atingir os objetivos específicos os dois pesquisadores de forma independente fizeram uma análise descritiva dos artigos que eram elegíveis, tais como: autor, ano de publicação, local de publicação, população, fármacos utilizados, resultados e conclusões. Esta análise foi explicitada em forma de tabela.

Os autores seguiram os padrões de formatação final com base na ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas), e se comprometeram a escrever essa revisão de forma totalmente autoral, referenciando tudo que não for escrito pelos mesmos de forma direta ou indireta, como também se comprometeram a não plagiar/e ou copiar partes ou outros trabalhos e revisões já existentes.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inserção dos descritores nas bases de dados resultou na localização de 453 produções, sendo 214 na MEDLINE e 329 na Pubmed. 48 artigos se encaixaram nos critérios de inclusão e foram lidos na íntegra. Após a leitura de forma crítica, foram selecionados 6 trabalhos para análise qualitativa e quantitativa. A literatura cinzenta não obteve êxito em trazer achados que cumprissem os critérios fixados conforme apresentado na figura 1.

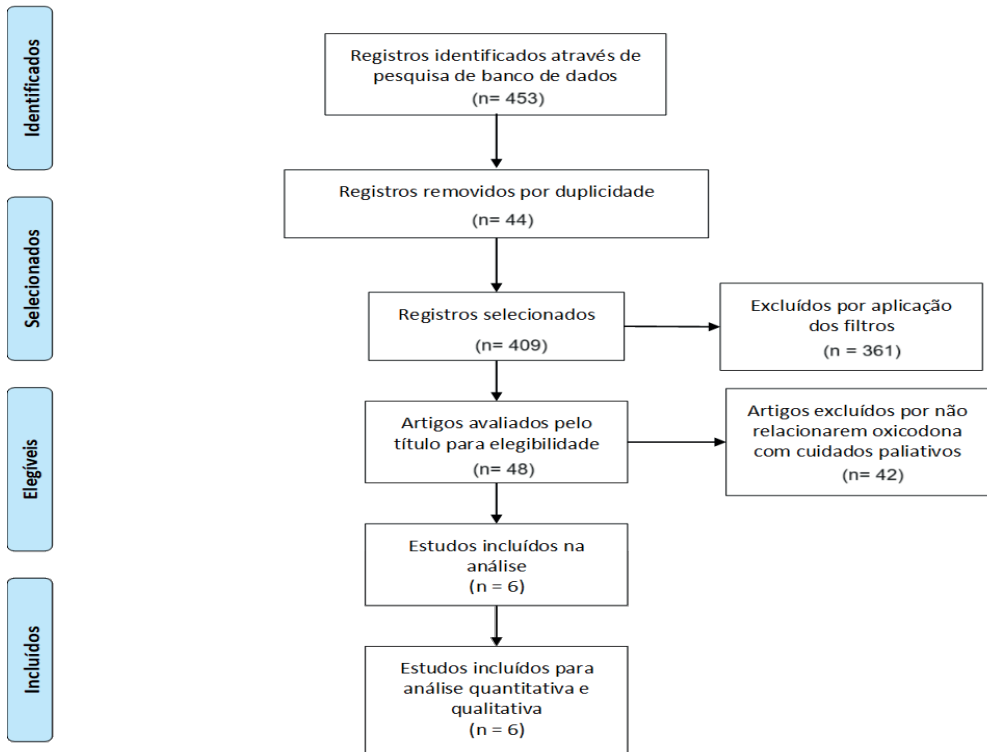


Figura 1. Processo de seleção dos estudos para a amostra.

Fonte: Os autores, 2023.

Após a leitura na íntegra, seis estudos preencheram os critérios de inclusão e foram inseridos na presente revisão integrativa (MATSUOKA, Hiromichi et al. 2023.; ZECCA, Ernesto et al. 2016.; NOSEK, Krzysztof et al. 2017. e CORLI, Oscar. et al. 2016.; DE SANTIS, Stefano et al. 2021. e KRIIKKU, KALSO, OJANPERÄ, 2022).

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que avaliassem critérios de adesão e segurança da oxicodeona comparado a outros opiáceos em pacientes oncológicos. Fármacos comparados no estudo resumem-se em oxicodeona vs morfina (MATSUOKA, Hiromichi et al., ZECCA, Ernesto et al.); oxicodeona vs fentanil (NOSEK, Krzysztof et al. e CORLI, Oscar. et al.); oxicodeona vs buprenorfina (NOSEK, Krzysztof et al. e CORLI, Oscar. et al.) e finalmente oxicodeona/paracetamol vs oxicodeona (DE SANTIS, Stefano et al.). Também foi inserido ao presente estudo o trabalho de KRIIKKU, KALSO, OJANPERÄ que relata a segurança da oxicodeona através de parâmetros *post-mortem*

KRIIKKU, KALSO, OJANPERÄ, 2022 buscou analisar as concentrações séricas de oxicodeona no sangue femoral *post-mortem* em 6 grupos diversos de pacientes que faziam o uso crônico desse medicamento, o estudo examinou 365 casos em que o paciente havia

sido atendido em hospital ou casa de repouso no momento do óbito. Os resultados mais significantes mostraram o grupo 1 -pacientes que tiveram sua causa de morte relacionada ao câncer teve uma maior concentração de oxycodona sérica do que o grupo 4 -pacientes sem câncer ($p < 0,05$), percentil 90 grupo 1 = 0,63 mg/L; percentil 90 grupo 4 = 0,21 mg/L; estatisticamente, a comparação entre os sexos não se mostrou relevante nessa pesquisa. Para os grupos 5 e 6 – pacientes que tiveram intoxicações fatais por oxycodona sem abuso e com abuso do medicamento a percentil 90 se mostrou 1,4 mg/L e 3,0 mg/L respectivamente.

MATSUOKA et al. 2023 buscaram verificar o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da oxycodona e morfina em pacientes com os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) rs4680-GG na catecol-O-metiltransferase (COMT), especialmente se a dose média para os portadores GG seria maior do que para os não GG, foi realizado um estudo multicêntrico em hospitais japoneses onde foram incluídos 139 candidatos hábeis, os mesmos foram randomizados e iniciaram a administração de dose padrão mínima repetido até que a percepção de dor fosse igual ou menos que 3 numa escala de 0 a 10. Verificou-se que tanto o grupo rs4680-GG quanto o grupo não GG precisou de uma maior quantidade de morfina do que de oxycodona. Em conclusão, a oxycodona apresentou melhor eficácia em ambos os grupos, e o polimorfismo rs4680-GG não deve ser o critério principal para escolha dos opioides em questão.

DE SANTIS, Stefano et al investigou se a combina de oxycodona/Paracetamol apresenta vantagens no controle da dor irruptiva oncológica ou episódica (BTcP). Os autores selecionaram 179 pacientes que sofriam BTcP, os mesmos foram tratados com oxycodona/Paracetamol isolados (grupo A) ou em conjunto a outros opioides (grupo B). O presente estudo nos traz que o grupo B apresentou BTcP com maior intensidade, frequência, previsibilidade e maior tempo de início. Não é descartada a possibilidade destes pacientes estarem em estágio inicial da doença e por obtiveram melhores resultados. Em conclusão a combina de oxycodona/paracetamol isoladamente ou concomitante com outros opioides é seguro e eficaz na dor irruptiva oncológica.

ZECCA, Ernesto et al., avaliaram o uso da morfina de liberação controlada (grupo CROM) vs oxycodona (grupo CROO) em relação a aparição de efeito adversos. Foi elaborado um estudo clínico randomizado multicêntrico aberto com a participação de 187 pacientes, os medicamentos de escolha foram administrados com doses de 12/12h e acompanhados por 2 semanas. Em suma ambos os grupos apresentaram a porcentagem de efeitos adversos em torno de 84%, sem diferença estatística significativa entre eles, contudo o vômito tenha sido mais frequente com a morfina ($P < 0,01$ e a constipação mais presente com a oxycodona ($P < 0,01$).

No estudo clínico, randomizado, multicêntrico proposto por NOSEK, Krzysztof et al., foi analisado a analgesia e efeitos adversos apresentados por 62 pacientes randomizados em 4 grupos; Grupo 1: 17 pacientes tratados com buprenorfina; Grupo 2: 16 pacientes tratados com oxycodona; Grupo 3: 15 pacientes tratados com fentanil; Grupo 4: 14 pacientes

tratados com morfina. O grupo 4 mostrou uma melhora significativa para capacidade de andar/caminhar e redução em dores relacionadas ao trabalho em relação aos demais grupos. Enquanto aos efeitos adversos houve a desistência do tratamento de 1 paciente nos grupos 1,3 e 4; O grupo 2 foi o único no qual nenhum paciente desistiu no tratamento em decorrência de efeitos adversos.

CORLI, Oscar. et al. realizaram um ensaio clínico com 520 pacientes randomizados de forma 1:1:1:1 para receberem morfina oral, oxicodona oral, fentanil transdérmico ou buprenorfina transdérmico; A análise nos mostrou que a intensidade do dor foi diminuindo de forma contínua durante os 28 dias estudados para todos os medicamentos, apesar que ¼ dos pacientes tiveram uma redução da dor > 30% da medição inicial. Foi necessário durante o tratamento o aumento de dose em 32,7% para morfina e 121,2% para o fentanil transdérmico; 68,9% dos pacientes em uso da morfina oral e 81,6% dos pacientes em uso da oxicodona oral necessitaram de analgésicos adjuvantes. Por fim a descontinuação do tratamento foi mais presentes nos pacientes em uso da morfina (27%) e fentanil (14,5%).

O Quadro 1 descreve as características do autor e ano, título do artigo, local do estudo, população, objetivo, fármacos/população comparados no estudo, resultados, desfechos analisados e base de dados que o artigo foi localizado.

Autor e Ano	Título do Artigo	Objetivo	População	Fármacos ou Grupos Comparados	Principais Desfechos
KRIIKK, KALSO, OJANPERÄ, 2022.	Post-mortem oxycodone blood concentrations of hospitalized cancer and surgery patients compared with fatal poisonings.	Estabelecer uma distribuição das concentrações de oxicodona no sangue PM que pode ser considerada normal após tratamento de câncer.	Casos médico-legais finlandeses positivos para oxicodona durante o período de 4 anos 2016-2019 em que o indivíduo tinha sido tratado num hospital ou num lar de idosos no momento da morte e em que a forma de morte foi doença, doença ocupacional, ou tratamento ou procedimento médico. N =365	Usuário de oxicodona e causa da morte, câncer ou tumores malignos indicados vs sem câncer ou cirurgia. Também foram divididos em intoxicações fatais por oxicodona relacionadas ao abuso de drogas vs intoxicações fatais por oxicodona não relacionadas ao abuso de drogas.	Concentrações séricas em pacientes oncológicos Concentrações séricas de oxicodona em pacientes pós-cirúrgico Concentrações séricas em pacientes que abusavam da droga

MATSUOKA, Hiromichi et al. 2023	Morphine Versus Oxycodone for Cancer Pain Using a Catechol-O-methyltransferase Genotype Biomarker: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Clinical Trial (RELIEF Study).	Analisar se pacientes com polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs4680-GG na catecol-O-metiltransferase (COMT) requerem uma dose significativamente maior de morfina do que pacientes não GG.	Pacientes com dor oncológica tratados com doses regulares de anti-inflamatórios não esteróides ou paracetamol, randomizados para receber oxicodeona ou morfina.	Morfina (grupo M) vs Oxicodeona (grupo O)	Entre os pacientes portadores do genótipo COMT rs4680-GG, 48,3% necessitaram de altas doses de opioides no grupo M, em comparação com 20,0% no grupo O
DE SANTIS, Stefano et al. 2021	Oxycodone/acetaminophen: the tailoring combination treatment for specific clinical profile of opioid well-responsive cancer pain	avaliar a eficácia de combinação de oxicodeona/paracetamol de forma isolada e combinada com outros opioides	Pacientes em tratamento para BGP com OxyIR/Par, isoladamente ou em combinação com outros opioides.	Oxicodeona/Paracetamol vs combinação de Oxicodeona/Paracetamol + opioides	oxicodeona/acetaminofeno proporciona controle da dor oncológica isoladamente ou em associação com outros opioides.
ZECCA, Ernesto et al. 2016	Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial.	Comparar a probabilidade da morfina liberação prolongada vs oxicodeona em desenvolver reações adversas.	Pacientes dor oncológica igual ou maior que 5 numa escala de 0 a 10, idade igual ou superior de 18 anos e que apresentassem previsão de sobrevida maior que um mês.	Oxicodeona vs Morfina de liberação prolongada	Não foi identificado divergência no perfil de tolerabilidade entre os dois fármacos.
NOSEK, Krzysztof et al. 2017	Uma comparação de morfina e oxicodeona de liberação controlada oral com formulações transdérmicas de buprenorfina e fentanil no tratamento de dor intensa em pacientes com câncer	Avaliar os parâmetros de analgesia e efeitos adversos entre morfina e oxicodeona oral e buprenorfina e fentanil transdérmico	Pacientes oncológico tratados em casa ou em ambulatório com dor classificada como 6 ou superior na escala de dor e que não respondem a opioides fracos, randomizados para receber morfina, oxicodeona, buprenorfina ou fentanil.	Oxicodeona oral vs morfina oral vs buprenorfina transdérmico vs fentanil transdérmico	Todos os pacientes enquadrados em todos os 4 grupos apresentaram melhora no quadro de dor neuropática, nociceptiva ou mista após 14 dias da primeira administração dos medicamentos.

CORLI, Oscar. et al. 2016	Os opioides fortes são igualmente eficazes e seguros no tratamento da dor oncológica crônica? Um ensaio multicêntrico randomizado de fase IV da “vida real” sobre a variabilidade da resposta aos opioides	Comparar a eficácia analgésica e mudanças na farmacoterapia de pacientes oncológicos recebendo morfina, oxycodona, fentanil ou buprenorfina.	pacientes oncológicos com dor moderada a grave que necessitavam de opioides fortes foram aleatoriamente designados para receber morfina ou oxycodona oral ou fentanil ou buprenorfina transdérmica por 28 dias.	Oxycodona oral vs morfina oral vs buprenorfina transdérmico vs fentanil transdérmico	Todos fármacos foram semelhantes no controle da dor, taxa de resposta e incidência de efeitos adversos.
---------------------------	--	--	---	--	---

Quadro 1. Caracterização dos artigos quanto ao autor e ano, título do artigo, local do estudo, população, objetivo, fármacos/população comparados no estudo, resultados, desfechos analisados e base de dados que o artigo foi localizado.

Na literatura é reportada uma primeira revisão sistemática que buscou avaliar a eficácia e tolerabilidade da oxycodona por qualquer via de administração para dor em adultos com câncer em comparação a outros opioides.

Essa primeira revisão se encontra na base de dados da Cochrane library, que objetivou avaliar se a oxycodona estava associada a melhor alívio e tolerabilidade da dor do que outras opções analgésicas para adultos com dor oncológica e concluiu que os achados indicavam pouca ou nenhuma diferença na intensidade da dor, no alívio da dor e nos eventos adversos entre a oxycodona e outros opioides fortes, e que a frequência de incidência do efeito adverso alucinações pode aumentar após o tratamento com morfina CR (7,8%) em comparação com oxycodona CR (4%).

Na presente revisão que incluiu 6 ensaios clínicos randomizados, a ação da oxycodona a morfina foi superior em 1 estudo (MATSUOKA, Hiromichi et al. 2023) e igual em 3 (ZECCA, Ernesto et al. 2016; NOSEK, Krzysztof et al. 2017; CORLI, Oscar. et al. 2016) A oxycodona em relação em fentanil transdérmico foi superior em dois estudos (NOSEK, Krzysztof et al. 2017; CORLI, Oscar. et al. 2016). A oxycodona em relação a buprenorfina foi considerada superior em 2 estudos (NOSEK, Krzysztof et al. 2017; CORLI, Oscar. et al. 2016). A oxycodona/paracetamol comparada a oxycodona/paracetamol + outros opioides foi considerada igual em um estudo (DE SANTIS, Stefano et al. 2021). A concentração sérica de oxycodona *most-mortem* em pacientes com câncer em relação a que cometiam abuso da droga foi considerada segura (KRIIKK, KALSO, OJANPERÄ, 2022.).

No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela porque a análise da qualidade dos estudo mostra áreas importantes que carecem de informações.

Esta revisão integrativa apresenta limitações, das quais as principais estão relacionadas ao pequeno número de ensaios clínicos e de pacientes incluídos na análise. A opção para inserir apenas ECR's também pode ser um fator limitante para análises, mas

a seleção foi baseada na descoberta de estudos que informe o melhor design para obter a melhor evidência disponível.

Pode-se dizer que a variabilidade de tumores/cânceres para os quais os estudos selecionados contemplaram, bem como variações na associação medicamentosa da oxicodona podem ser um fator de confusão nas análises.

4 | CONCLUSÃO

Nenhuma evidência conclusiva e abrangente foi encontrada demonstrando a superioridade da oxicodona sobre outros opioides, particularmente em termos de efeitos colaterais e dose de administração.

Os resultados dos estudos mostram que o uso da oxicodona é um analgésico eficaz para dor oncológica em pacientes com dor moderada a intensa mesmo sendo usado de forma contínua por grande período de tempo, porém são necessários mais estudos para comparar a eficácia da oxicodona com outros opioides como morfina, fentanil e tramadol, além de realizar avaliações de farmacoeconomia para que esse compilado de informações nos forneça um caminho assertivo.

REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **O que é câncer?** Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 9 maio. 2023.

SILVA, JAG. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>.

MICELI, Ana Valéria Paranhos. Dor crônica e subjetividade em oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 363-373, 2002. Acesso em: 9 maio. 2023.

SIQUEIRA JTT, ANNES AH. **Quando a dor se torna uma doença em si.** Sociedade Brasileira para estudo da dor – SBED. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://sites.ufca.edu.br/liasecariri/wp-content/uploads/sites/9/2015/05/01_quandoadorsetorna.pdf>.

BICCA, C et al. **Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos.** Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>.

DIAS, FC et al. Oxicodona para analgesia de pacientes com dor aguda no período pós-operatório: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. **Nursing (São Paulo)**, v. 23, n. 260, p. 3543-3553, 2020.

SANZ, J. Oxicodona. **Revista de la Sociedad Española del Dolor**, v. 12, n. 8, p. 525–531, 2023.

GALVÃO, TF; PANSANI, TSA; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.

SOUZA, MT.; SILVA, MD.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.

KRIIKKU, Pirkko; KALSO, Eija; OJANPERÄ, Ilkka. Concentrações sanguíneas de oxycodona post-mortem de pacientes hospitalizados com câncer e cirurgia em comparação com envenenamentos fatais. **Revista Internacional de Medicina Legal**, v. 136, n. 6, pág. 1577-1583, 2022.

MATSUOKA, Hiromichi et al. Morfina versus oxycodona para dor oncológica usando um biomarcador genotípico de catecol-O-metiltransferase: um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, de fase III (estudo RELIEF). **O Oncologista**, v. 28, n. 3, pág. 278-e166, 2023.

DE SANTIS, Stefano et al. Oxycodona/acetaminofeno: o tratamento combinado adaptado para o perfil clínico específico da dor oncológica bem responsiva aos opioides. **Gestão e Pesquisa do Câncer**, p. 1747-1756, 2021.

ZECCA, Ernesto et al. Comparação do perfil de tolerabilidade da morfina oral de liberação controlada e oxycodona para o tratamento da dor oncológica. Um ensaio clínico randomizado aberto. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 52, n. 6, pág. 783-794. e6, 2016.

NOSEK, Krzysztof et al. Uma comparação de morfina e oxycodona de liberação controlada oral com formulações transdérmicas de buprenorfina e fentanil no tratamento de dor intensa em pacientes com câncer. **Design, Desenvolvimento e Terapia de Medicamentos**, p. 2409-2419, 2017.

CORLI, Oscar. et al. Os opioides fortes são igualmente eficazes e seguros no tratamento da dor oncológica crônica? Um ensaio multicêntrico randomizado de fase IV da 'vida real' sobre a variabilidade da resposta aos opioides. **Anais de Oncologia**, v. 27, n. 6, pág. 1107-1115, 2016.